

8473 M

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/17377 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A23L 1/308, (74) Anwalt: FITZNER, Uwe; Lintorfer Str. 10, D-40878 A61K 9/00 Ratingen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08646

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

5. September 2000 (05.09.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 42 417.9 6. September 1999 (06.09.1999) DE
299 15 656.7 6. September 1999 (06.09.1999) DE

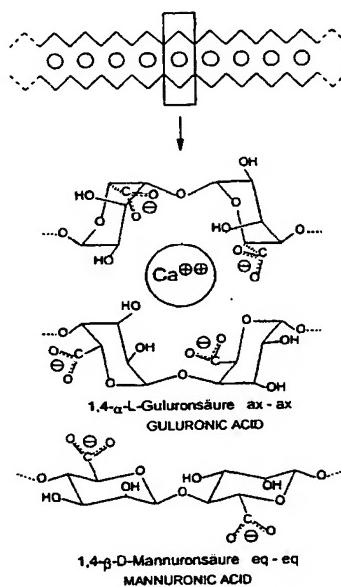
(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BEISEL, Günther [DE/DE]; Schloss Laach,
D-40789 Monheim (DE).*[Fortsetzung auf der nächsten Seite]*

(54) Title: CROSS-LINKED AGENT FOR GENERATION OF A LONG-LASTING SATIETY EFFECT AND METHOD FOR THE PRODUCTION OF THE SAID

(54) Bezeichnung: VERNETZTES MITTEL ZUR ERZEUGUNG EINES LANGANHALTENDEN SÄTTIGUNGSEFFEKTES UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG



WO 01/17377 A1

(57) Abstract: The invention relates to an orally administered agent containing stable, uronic acid-containing polysaccharides cross-linked to each other and in the form of a sponge-like structure which dissolves poorly in water and/or gastrointestinal liquids or can be poorly resorbed. A method for the production and application of the said agent is also disclosed.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur oralen Einnahme, enthaltend stabil miteinander vernetzte Uronsäure-haltige Polysaccharide in Form eines schwammartigen Gebildes, welches in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten schwer löslich bzw. gering resorbierbar ist sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung.



Veröffentlicht:

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist. Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Vernetztes Mittel zur Erzeugung eines langanhaltenden
Sättigungseffekts und Verfahren zu dessen Herstellung**

10

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffekts.

15 Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, auf medikamentösem Weg überflüssige Fettanreicherungen im menschlichen Körper abzubauen beziehungsweise deren Entstehung zu verhindern. Es gibt z.B. sogenannte Appetitzügler, die den Körper auf biochemischem Weg eine Abneigung zur Nahrungsaufnahme zu suggerieren versuchen. Diese 20 Mittel haben zum Teil erhebliche schädliche Nebenwirkungen.

Neben den zahlreichen bekannten Diätvorschlägen gibt es auch mechanische und elektromechanische Mittel, mit denen ein gezielter Fettabbau beziehungsweise Muskelaufbau erfolgen soll. Die Wirkung 25 solcher Mittel ist jedoch sehr zweifelhaft.

Aus der DE 4025912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im Magen lösbar und den Inhalt freigebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen 30 sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl suggeriert.

Aus dem Stand der Technik sind bereits eine Reihe von elastischen Materialien bekannt, die beim Durchtritt durch die Speiseröhre 35 komprimierbar sind und die nach Verlassen der Speiseröhre in Wasser und/oder gastrointestinaler Flüssigkeit dekomprimierbar sind. Unter solchen schwammartigen Gebilden sind Schäume zu verstehen, die aus

- 5 gasgefüllten, kugel-polyederförmigen Zellen bestehen, welche durch hochviskose oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungsgemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme als auch synthetisch hergestellte schwammartige Gebilde.
- 10 Als natürliche Materialien finden Collagen und Cellulose bereits Anwendung. Allerdings handelt es sich bei den zuerst genannten Materialien um relativ teure Rohstoffe. Für beide Stoffe sind aufwendige Isolierungs- oder Aufarbeitungsverfahren notwendig, die zudem sehr umweltbelastend sind. Letzteres gilt vor allem für Cellulose, bei deren 15 Isolierung große Mengen an Säuren aufgewendet werden müssen. Lösliches Collagen beispielsweise wird aus Tierhäuten, vorzugsweise junger Rinder oder Schweine isoliert, da der Anteil an löslichem Collagen im Organismus mit zunehmenden Alter immer geringer wird. Dies ist ebenfalls nur mit aufwendigen Isolierungs- und Aufarbeitungsverfahren möglich.
- 20 Nicht zuletzt seit dem Bekanntwerden diverser und mutmaßlich auf den Menschen übertragbarer Seuchen bei Schwein und Rind, insbesondere der Rinderseuche BSE, und einem möglichen Infektionsrisiko für den Menschen, ist die Akzeptanz solcher Collagen-haltigen Produkte beim 25 Endverbraucher drastisch gesunken.
- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb ein Material zur Herstellung eines Mittels zur Erzeugung eines langanhaltenden Sättigungseffektes zur Verfügung zu stellen, daß die zuvor genannten 30 Nachteile nicht aufweist.
- Dies wird erfindungsgemäß durch ein Mittel zur oralen Einnahme, enthaltend stabil miteinander vernetzte Uronsäure-haltige Polysaccharide in Form eines schwammartigen Gebildes gelöst, das sich dadurch

5 auszeichnet, daß es in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten schwer löslich bzw. gering resorbierbar ist.

Erfindungsgemäß sind die Uronsäure-haltigen Polysaccharide dabei durch ionische Bindungen miteinander vernetzt und zusätzlich durch kovalente 10 Bindungen stabil miteinander quervernetzt. Besonders bevorzugte Polyuronsäure-haltige Polysaccharide sind Alginäuren und deren Salze (Alginate). Aber auch niederveresterte Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle anderen Uronsäure-haltigen Verbindungen können erfindungsgemäß zum Einsatz kommen.

15 Alginäure ist eine lineare Polyuronsäure aus wechselnden Anteilen von D-Mannuronsäure und L-Guluronsäure, die durch β -glykosidische Bindungen miteinander verknüpft sind, wobei die Carboxylgruppen nicht verestert sind. Ein Molekül Alginäure kann sich aus etwa 150-1050 20 Uronsäure-Einheiten zusammensetzen, wobei das durchschnittliche Molekulargewicht in einem Bereich von 30-200 kDa variieren kann.

Das Polysaccharid Alginäure ist ein Bestandteil der Zellwänden von Braunalgen. Der Anteil der Alginäure an der Trockenmasse der Algen 25 kann hierbei bis zu 40% ausmachen. Die Gewinnung der Alginäure erfolgt durch alkalische Extraktion mit an sich bekannten Methoden gemäß dem Stand der Technik. Die resultierende pulverförmige Alginäure ist somit rein pflanzlich und weist eine hohe Biokompatibilität auf. Sie kann unter Bildung hochviskoser Lösungen die 300-fache Menge 30 ihres Eigengewichtes an Wasser aufnehmen. In Gegenwart von mehrwertigen Kationen bildet Alginäure sogenannte Gele. Die Bildung von Alginatgelen in Gegenwart zweiwertiger Kationen, wie Calcium oder Barium, sind bei Shapiro I., et al. (Biomaterials, 1997, 18: 583-90) beschrieben. Letzteres ist aufgrund seiner Toxizität für den Einsatz in 35 Biomedizin jedoch nicht geeignet. Neben Calcium-Chlorid liefert auch

- 5 Calcium-Glukonat geeignete zweiwertige Kationen. Generell sind alle physiologisch unbedenklichen Poly-Kationen, insbesondere zweiwertige Kationen verwendbar.
- Die linearen, Ziehharmonika-ähnlichen Alginatketten werden durch die freien Bindungsstellen der Kationen, vorzugsweise Calcium-Ionen, über 10 ionische Bindungen fixiert (Fig. 1). Dadurch entsteht ein dreidimensionales Netzwerk, bei dem die zweiwertigen Kationen, wie in dem bei Smidsrod, et al. (Trends in Biotechnology, 1990, 8: 71) dargestellten „Egg-Box-Modell“, wie „Eier in einem Eierkarton, liegen.
- 15 Die Herstellung der schwammartigen bzw. -förmigen Gebilde erfolgt mit an sich bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. In Abhängigkeit von dem eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch Einblasen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den 20 Polymeren entsteht die Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen. So werden z. B. Polyurethane durch Zugabe von Blähmitteln, die sich bei bestimmter Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation, aufgeschäumt. Die Verschäumung erfolgt entweder beim 25 Verlassen des Extrusionswerkzeuges, d.h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen. Die Härtung erfolgt unter den für die jeweilige chemische Verbindung des Materials charakteristischen Bedingungen.
- 30 Unabdingbare Voraussetzung für die Einsetzbarkeit des Materials ist, daß es komprimierbar ist, ohne daß die Zellstege brechen. Um das erfindungsgemäße Material nämlich für die orale Einnahme einsetzen zu können, muß sich das schaumförmige bzw. schaumartige Material beim Durchtritt durch die Speiseröhre ohne weiteres komprimieren lassen.
- 35 Insbesondere darf es beim Passieren der Speiseröhre nicht zu

5 Beschwerden kommen.

Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, daß die erfindungsgemäß vernetzten Alginate flexibler und weicher sind und dadurch sehr viel günstigere mechanische Eigenschaften für die 10 gastrointestinale Applikation aufweisen als die bisher auf dem Markt verfügbaren Materialien. Dies bringt für den Anwender den Vorteil einer besseren Verträglichkeit mit sich, so daß auch bei Patienten mit Schleimhautläsionen weder ein Druckgefühl noch Schleimhautreizungen hervorgerufen werden.

15 Für die Auswahl des Materials und die Art der Schaumbildung ist ferner wesentlich, daß es quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden. Nach dem Durchtritt durch die Speiseröhre soll das schwammartige Gebilde wenigstens wieder die Größe annehmen, die es 20 vor dem Eintritt in die Speiseröhre hatte. Gegebenenfalls kann das Material auch zu einer Größe quellen, die über die ursprünglichen Volumina hinausgeht.

25 Das schwammartige Gebilde kann im komprimierten und dekomprimierten Zustand jede beliebige Form und Größe haben. Bevorzugt sind jedoch quaderförmige oder rechtecksförmige oder runde Ausgestaltungen.

Vorzugsweise ist das Material so ausgelegt, daß das schwammartige 30 Gebilde auf 1/2 bis 1/100, vorzugsweise 1/4 bis 1/50, besonders bevorzugt 1/10 bis 1/20 seines Volumens bzw. seiner Größe komprimierbar ist. Unter physiologischen Bedingungen soll das komprimierte Material sich nach der Passage durch die Speiseröhre vorzugsweise auf das Zwei- bis Hundertfache, besonders bevorzugt auf das Vier- bis Fünzigfache und ganz besonders bevorzugt auf das Zehn- 35 bis Zwanzigfache seines Volumens ausdehnen können.

5

Als Material für das schwammartige Gebilde können erfindungsgemäß natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere zum Einsatz kommen, die ferner durch stabile Querverbindungen vernetzt sein können.

- 10 Aus dem Stand der Technik sind verschiedene Verfahren zur Vernetzung von Polymeren bekannt. So ist beispielsweise die radikalische Polymerisation von Lactose-O-(p-Vinylbenzyl-)oxim zur Ausbildung von Hydrogelen bei Zhou, W-Z, et al. (Macromolecules, 1997, 30: 7063-7068) sowie eine Polymerisation N-Vinylpyrrolidon durch Elektronenstrahlung bei
15 Rosiak, J.M. (J Contr Rel., 1994, 31: 9-19) beschrieben. Ferner sind beispielhaft vernetzte Polymere aus Saccharidacrylaten oder Poly(2-hydroxyethylmethacrylat-)Gelatine sowie Kollagen oder Chitosan bekannt (Martin, B.D., et al. (Biomaterials, 1998, 19: 69-76; Santin, M., et al. (Biomaterials, 1996, 17: 1459-1467); Weadock, K.S., et al. (J Biomed
20 Mater Res, 1995, 29: 1371-1379); Groboillot, A.F., et al. (Biotech Bioeng, 1993, 42: 1157-1163)).

Beispiele für erfindungsgemäß besonders geeignete Ausgangsmaterialien sind Uronsäure-haltige Polysaccharide, die noch freie reaktive Gruppen, vorzugsweise Carboxylgruppen und/oder Hydroxylgruppen, zur Ausbildung stabiler Querverbindungen, wie z.B. Esterbindungen, aufweisen. Höchst bevorzugt sind hier Alginäuren, niederveresterte Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle Uronsäure-haltigen Verbindungen und deren Salze.

30

- Die Vernetzung von Alginaten durch mehrwertige Kationen ist bei Shapiro L et al., Biomaterials, 1997, 18:583-590 beschrieben. Diese Verbindungen sind jedoch in Wasser oder umgebendem Medium mit einer Calciumkonzentration unterhalb von 3 mmolar instabil, da sich das
35 Calcium aus dem Kettenverband herauslöst und/oder gegebenenfalls

- 5 durch andere (einwertige) Ionen verdrängt wird. Dies führt zu einer Auflösung der Vernetzung zwischen den Ziehharmonika-ähnlichen Polyuronsäure-haltigen Polysaccharidketten. Nachteilig ist hier, daß sich die nur durch ionische Bindungen vernetzten Alginate in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten relativ schnell auflösen und somit nicht zur
10 Erzeugung eines Sättigungseffekts geeignet sind. Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßigen Mittels ist eine stabile Quervernetzung durch kovalente Bindungen, insbesondere Esterbindungen, deren Ausbildung durch mineralhaltige Säuren katalysiert wird. Kovalent verknüpfte Alginatmoleküle sind auch bereits bei Moe et al. (Food Hydrocolloids, 1991, 119) beschrieben. Allerdings nimmt das Herstellungsverfahren relativ lange Reaktionszeiten in Anspruch. Ferner sind resultierenden Produkte aufgrund der zur ihrer Herstellung verwendeten Chemikalien toxisch und somit nicht für die erfindungsgemäßigen Einsatzbereiche geeignet.
- 15 20 Das erfindungsgemäße Mittel kann u.a. pharmazeutisch wirksame Stoffe, Nahrungsmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel, z.B. Vitamine, Ballaststoffe, Eiweiße, Mineralstoffe sowie andere Lebensmittelstoffe, Genußstoffe oder Aromastoffe enthalten.
- 25 Neben den genannten Stoffen können dem Trägermaterial auch weitere Hilfsstoffe beigefügt werden. Unter anderem können im Falle des Einsatzes von pharmazeutisch wirksamen Substanzen noch zusätzlich retardierende Stoffe in Frage kommen.
- 30 35 Außerdem können die Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten. In das schwammartige Gebilde können auch Wirkstoffe eingebracht werden.

5

Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen oder biologischen Wirkung zu verstehen. Beispiele sind Betamethason, Thioetsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Solymarin, Dihydroergotamin, Buflomedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-
10 Acetyldigoxim, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitirptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxyfyllin,
15 Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepan, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam,
20 Phenoxymethylenpicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotinil, Prazosin, Atenolol, Glibendlamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromirphon,
25 Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyprogesteron, Flecainid, Mg-Pridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinarizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornuid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dibydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin,
30 Baclofen, Carboxymethylcystein, Thiorodacin, Betathistin, L-Tryptophan, Myrtol, Bromalaine, Prenylamin, Salazosulfapyridin, Astemizol, Sulpirid, Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin, Ketonconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemifibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin,
35 Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin,

- 5 Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probucol, Chinidin,
Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin,
Cyproteron, Na-Valpropinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure,
Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Cartelol,
10 Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levomepromazin,
Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin,
Prajmaliumbitartrat, Aescin.

Weitere Beispiele sind folgende Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure,
15 Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin, Choramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Decamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison,
20 Hydroflumethazig, Indimethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Ostradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin,
25 Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfamer), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin, Vitamine, Mineralien.

Als Wirkstoffe sind auch solche mit prophylaktischer Wirkung,
30 beispielsweise in Bereichen der Tumortherapie, denkbar.

Neben den genannten Wirkstoffen können dem Trägermaterial auch weitere Hilfsstoffe beigefügt werden. Unter anderem können noch zusätzlich retardierende Stoffe in Frage kommen.

- 5 Als retardierende Hilfsstoffe können im wesentlichen wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B. Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes
- 10 Baumwollsamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder
- 15 Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von Acrylsäureester und Methacrylsäuremethylester, verwendet werden.
- 20 Das resultierende, in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten schwer lösliche bzw. gering resorbierbare Material kann anschließend komprimiert werden. Dies kann durch Pressen, Walzen oder vergleichbare Methoden geschehen. Ferner kann eine Komprimierung des Materials durch Kaubewegungen bei der oralen Einnahme des Materials erfolgen.
- 25 Vor, während oder nach der Herstellung des schwammartigen Gebildes kann das Material beispielsweise mit den oben erwähnten wirksamen Stoffen beaufschlagt werden. Hierfür kommen alle üblichen Methoden in Betracht. Im einfachsten Falle kann dies während der Herstellungsphase
- 30 des Schwammmaterials durch Mischen von Trägermaterial und wirksamem Stoff erfolgen. Ebenso können diese Stoffe auf die Oberfläche aufgebracht werden.
- Das so hergestellte schwammartige Gebilde kann in einer bevorzugten
- 35 Ausführungsform der Erfindung mit den zuvor erwähnten Stoffen umhüllt

5 werden. D.h., entweder wird aus dem Stoff ein Behältnis, z.B. eine Kapselhülle, hergestellt und in diese das schwammartige Gebilde eingebracht. Oder auf das Gebilde wird der Stoff direkt aufgebracht, etwa durch Tauchen, Besprühen, Aufstreichen oder ähnliche Methoden. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird das schwammartige Gebilde in den Stoff eingebracht. Dies kann z.B. durch Tränken erreicht
10 werden.

15 Zweck des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, ein Mittel zu erhalten, daß bei Durchtritt durch die Speiseröhre ausreichend komprimiert ist und sich erst im Magen dekomprimiert. Dieses Ziel wird mit den genannten Verfahrensschritten erreicht.

Im Gegensatz zu anderen Lebensmittel-/ Nahrungsergänzungs-/ Diät- oder Arzneimittelprodukten, die kurzfristig im Magen zersetzt werden oder
20 schon in zerkleinertem Zustand in diesen gelangen, behält der aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Polymeren bestehende, in der beschriebenen Weise hergestellte Schwamm- oder Schaumkörper durch besondere Vernetzungsstellen, insbesondere kovalente Bindungen über mehrere Stunden seine ursprünglich vorhandene Form. Durch die
25 Dekomprimierung des erfindungsgemäßen Mittels im Magen erfolgt eine Anregung der Dehnungsrezeptoren des Magens, die ein Sättigungsgefühl auslöst. Der erfindungsgemäße Schwamm wird dabei im Magen nur schwer aufgelöst bzw. nur geringfügig resorbiert.

30 Ferner bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von Mitteln zur Erzeugung eines langanhaltenden Sättigungseffektes. Dabei werden Polyuronäsäure-haltige Polysaccharide über ionische Bindungen vernetzt, eingefroren, gefriergetrocknet, über kovalente Bindungen stabil quervernetzt, anschließend getrocknet und gegebenenfalls gepreßt. Besonders bevorzugt werden hier als lineare
35

- 5 Polyuronsäure-haltige Polysaccharide Alginsäuren und deren Salze eingesetzt. Darüber hinaus sind auch Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle anderen Uronsäure-haltigen Verbindungen oder deren Salze denkbar.
- 10 Erfindungsgemäß werden Alginsäuren oder deren Salze in Konzentrationen von 0,3 bis 10 Gew.-% vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt in Konzentrationen von 1 bis 3 Gew.-% eingesetzt.
- 15 Erfindungswesentlich ist ferner, daß durch Eintauchen der schwammartigen Gebilde in mineralhaltige Säuren, vorzugsweise Salzsäure, im Anschluß an die Gefriertrocknung zusätzliche, stabile Vernetzungsstellen durch die Ausbildung von kovalenten Esterbindungen in das Schwammmaterial eingeführt werden (Fig. 2). Hierbei werden nach Ermessen des Fachmannes wenigstens katalytische Mengen an
- 20 mineralhaltigen Säuren eingesetzt, höchstens jedoch eine so große Menge, daß das Material nicht durch eine saure Hydrolyse in seine Bestandteile aufgelöst wird. Besonders bevorzugt ist eine Konzentration von 0,1 mol/l mineralhaltige Säure, insbesondere Salzsäure. Die stabile Quervernetzung durch mineralhaltige Säuren bewirkt eine lang
- 25 andauernde Schwerlöslichkeit des Schwammkörpers in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten. Diese Schwerlöslichkeit ist Voraussetzung für den langen Aufenthalt des Schwamms im Magen und den dadurch bewirkten anhaltenden Sättigungseffekt.
- 30 Die Erfindung ist nicht auf das beschriebene Verfahren beschränkt, sondern gilt auch für alle anderen Verfahren, bei denen Schwämme oder schwammähnlichen Gebilde hergestellt werden, die durch eine Schwerlöslichkeit in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten und die sich dadurch ergebende lange Verweildauer im Magen einen
- 35 langfristigen Sättigungseffekt erzielen sollen oder können.

5

Das erfindungsgemäße Mittel wird oral eingenommen. Der feste Schwamm- oder feste Schaumkörper passiert durch Hinzufügen von Trinkflüssigkeit sowie leichte Kau- oder Schluckbewegungen Mund, Rachen und Speiseröhre und schwemmt durch die Magenflüssigkeit vorzugsweise zu seinem ursprünglichen Volumen im Magen wieder auf. Gegebenenfalls kann das Volumen auch größer oder kleiner als das 10 ursprüngliche sein.

Durch die orale Einnahme des erfingungsgemäßen Mittels wird erreicht, daß der feste Schwamm- oder feste Schaumkörper durch die Schwerlöslichkeit im Magen über mehrere Stunden im Magen verweilt. Infolgedessen lässt sich ein langfristiges Sättigungs- oder Völlegefühl erzielen, das eine reduzierte Nahrungsaufnahme zur Folge hat. Ebenso kann das Mittel aber auch in den Bereichen der Pharmazie und/oder des 15 Gesundheitswesens, bevorzugt der (Diät-)Ernährung oder Nahrungsergänzung zum Einsatz kommen. Zu diesem Zweck enthält das 20 Mittel die bereits oben beschriebenen Wirkstoffe oder Nahrungsmittel.

Je nach gewünschtem Sättigungsgrad, kann eine unterschiedliche Anzahl 25 an Schwammkörper in unterschiedlichen Zeitabständen täglich eingenommen werden. Die durch das im Magen befindliche Schwammvolumen angesprochenen „Dehnungsrezeptoren“ erzeugen über das Zwischenhirn einen Sättigungseffekt, der erst bei Leerung des Magens wieder zurückgeht. Somit kann durch die Länge des Aufenthaltes 30 der Volumenschwämmen die Sättigungsdauer gesteuert werden.

Ferner bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur Herstellung von Mitteln zur Erzeugung eines Sättigungseffekts sowie zur Herstellung von oral verabreichbaren

- 5 Arzneimitteln, mit Wirkstoffen beaufschlagten Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln oder Diätnahrungsmitteln.

Ferner können die erfindungsgemäßen Mittel auch nach Durchschritt durch den Magen, also im Darm, ihre Wirkung entfalten. Hier wirkt das
10 Mittel durch die Anregung der Dehnungsrezeptoren in der Darmwand insbesondere stimulierend auf die Darmtätigkeit.

In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung kann das Mittel auch so ausgestaltet sein, daß die Dekomprimierung erst im Darm erfolgt. D.h., das Mittel entfaltet in diesem Fall seine Wirkung nicht im Magen,
15 sondern nur im Darm. Zu diesem Zweck ist vorzugsweise vorgesehen, die Polymere mit einer Verbindung zu versehen, die sich nicht im Magen, sondern erst im Darm auflöst, so daß sich das komprimierte schwammartige Gebilde auch erst dort zu dekomprimieren vermag.

20 Die Auflösung der Verbindung wird dabei durch verschiedene, z. T. auch gleichzeitig im Darm vorherrschende Parameter beeinflußt, wie z. B. pH-Wert, Druck, Redoxpotential und enzymatische Auflösung durch die Darmflora. Darüber hinaus beeinflußt auch die Verweilzeit des Mittels im Darm die Geschwindigkeit mit der sich die Verbindung auflöst.

25 Vorzugsweise löst sich die Verbindung bei einem pH-Wert zwischen 5 und 10, bevorzugt zwischen 7 und 9, besonders bevorzugt zwischen 5,5 und 8,5 auf. Höchst bevorzugt ist eine Auflösung im pH-Milieu des Darms bei einem pH-Wert zwischen $6,4 \pm 0,6$ bis $7,0 \pm 0,7$. Es eignen sich
30 insbesondere solche Verbindungen, die sich in Abhängigkeit von dem Redoxpotential, enzymatischer Aktivitäten und Druck auflösen.

Die Verbindung wird erfindungsgemäß bevorzugt in Form einer Beschichtung auf das schwammartige Gebilde aufgebracht, die gegebenenfalls auch aus mehreren Schichten aufgebaut sein kann. Die
35

- 5 Mindestschichtdicke kann dabei erheblich variieren und ist abhängig von dem verwendeten Filmbildner und seiner Zusammensetzung. Osterwald H. et al. (Acta Pharm Technol, 1980, 26: 201-209) beschreibt beispielsweise eine Mindestschichtdicke von 46 µm für die Zubereitung eines Filmbildners in organischen Lösungsmitteln, mit
- 10 Ammoniumsalzlösung zubereitet sind 161 µm Schichtdicke erforderlich, als Emulsion 46 µm und als Latexdispersion 52 µm Schichtdicke. Erfindungsgemäß liegt die Schichtdicke zwischen 10 µm bis mehrere Millimeter, bevorzugt zwischen 15 µm bis 3 mm.
- 15 Anstelle einer direkt auf das Gebilde aufgebrachten Beschichtung kann das schwammartige Gebilde jedoch auch in ein Behältnis eingebracht werden, das sich unter den oben beschriebenen Bedingungen auflöst. D.h., das Behältnis ist im Magen beständig, während es sich im Darm auflöst.
- 20 In einer anderen Variante der Erfindung kann die Verbindung in das schwammartige Gebilde eingebracht sein. Dies lässt sich beispielsweise durch Tränken in einer Lösung der Verbindung erreichen oder durch Beimischen der Verbindung während der Herstellung des
- 25 schwammartigen Gebildes. Selbstverständlich kann ein derart, beispielsweise getränktes Gebilde zusätzlich auch mit einer Beschichtung der Verbindung versehen sein. Ebenso kann das getränktes Gebilde auch in das oben beschriebene Behältnis eingebracht sein. Ferner kann das Gebilde in ein Behältnis eingebracht sein, das seinerseits mit der Verbindung beschichtet oder durchtränkt ist oder in das die Verbindung eingebracht ist.
- 30 Die zeitliche und lokale Auflösung der Verbindung lässt sich durch die Auswahl und Kombination der Verbindungen beeinflussen, wodurch eine gezielte Freisetzung des schwammartigen Gebildes im Darm und

- 5 insbesondere in den verschiedenen Darmabschnitten, wie Jejunum, Ileum und Kolon, erreicht wird. Die Löslichkeit der Verbindungen kann dabei von einem oder mehreren Faktoren abhängig sein, wie beispielsweise pH-Wert, Einwirkzeit, Redoxpotential des Darms, enzymatische Aktivitäten der Darmflora oder Druck, der durch die intestinale Peristaltik erzeugt wird.
- 10 Die verschiedenen Möglichkeiten zur Steuerung der Freisetzung von Wirkstoffen sind zahlreich beschrieben. Die pH-abhängige Löslichkeit wird beispielsweise bei *Marvola et al.*, Eur J Pharm Sci, 1999, 7:259-267 und *Khan ZI et al.*, J Controlled Release, 1999, 58:215-222 beschrieben. *Pozzi F. et al.*, J Controlled Release, 1994, 31:99-108; *Wilding IR et al.*, Pharmacol Ther, 1994, 62:97-124; *Niwa K. et al.*, J Drug Target, 1995, 3:83-89 und US-4871549 offenbaren Systeme, die die Wirkstoffe in Abhängigkeit von der Zeit freisetzen. Beispiele für Systeme mit einer kombinierten pH-Wert und Zeitabhängigkeit sind in *Rodriguez M. et al.*, J Controlled Release, 1998, 55:67-77 und *Gazzinga A. et al.*, STP Pharm Sci, 1995, 5:83-88 beschrieben. Mit der Auflösung von Verbindungen, bedingt durch ein verändertes Redoxpotential im Darm, beschäftigen sich *Bronsted H. et al.*, Pharm Res 1992, 9:1540-1545; *Yeh PY et al.*, J Controlled Release, 1995, 36: 109-124; *Shanta KL et al.*, Biomaterials, 1995, 16:1313-1318 und *Kimura Y et al.*, Polymer, 1992, 33: 5294-5299.
- 15 20 25 Beispiele für Systeme, die durch die Enzyme der Darmflora freigesetzt werden, sind in *Ashford M et al.*, J Controlled Release, 1994, 30:225-232; *Fernandez-Hervas MJ et al.*, Int J Pharm, 1998, 169:115-119; EP-0460921; US-4432966 und *Milojevic S et al.*, J Controlled Release, 1996, 38:75-84; beschrieben. Die Auflösung von Systemen durch den Druck der intestinalen Peristaltik wird in *Muraoka M et al.*, J Controlled Release, 1998, 52:119-129 behandelt.

30 35 Erfindungsgemäß bevorzugt werden dabei folgende Verbindungen und deren Kombinationen, die jedoch keineswegs limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

5

Hydroxypropyl-methylcellulose-phthalat (HPMCP 55), Hydroxypropyl-methylcellulose-acetat-succinat (Aqoat AS-MF, Aqoat AS-HF), 1:1 Kopolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat (Eudragit[®]L), Kopolymer aus Vinylacetat und Crotonsäure (Coating CE 5142), Cellulose-acetat-

10 phthalat (CAP, Aquateric), Methacrylat-Kopolymere (Eudragit[®]S), Schellack, Time Clock System[®], Carnaubawachs, Hydroxypropylmethyl-cellulose (TC-5), Pulsincap[®], Polyethylenglykol, vernetztes Polyethylenglykol, Ethylcellulose, Ethylcellulose-Ethanol-Gemisch, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Glycerin-

15 Monostearat, Eudragit[®]E. Ebenso sind Hydrogele aus Azo-Verbindungen möglich, wie beispielsweise N-substituiertes Methacrylamid, N-tert-butylacrylamid, Acrylsäure in Gegenwart von 4,4'-Bis-(methacryloylamino)-azobenzen, 4,4'-Bis(N-methacryloyl-6-aminohexanoylamino)azobenzen oder 3,3',5,5'-Tetrabromo-4,4',4'-tetra(methacryloylamino)azobenzen.

20 Beispiele für weitere Verbindungen sind lineare Polymervorstufen, beispielsweise enthaltend N,N-Dimethylacrylamid, N-tert-Butylacrylamid, Acrylsäure, N-Methacryloyl-glycyl-glycin-p-nitrophenylester, quervernetzt durch geeignete Vernetzter, wie z.B. N,N'-(ω -aminocaproyl)-4,4'-diaminoazobenzen sowie Polymere enthaltend Azoverbindungen, wie

25 beispielsweise 2-Hydroxy-ethyl-Methacrylat, 4-(Methacryloyloxy)azobenzen, N-(2-hydroxypropyl)methacrylamid-Kopolymere, Kopolymere enthaltend Styrol und 2-Hydroxyethylmethacrylat vernetzt durch beispielsweise 4,4'-Divinylazobenzen oder N,N'-Bis-(β -steryl)sulfonyl)-4,4'-diaminoazobenzen.

30 Ebenso sind erfindungsgemäß Poly(ether-ester)azo-Polymere einsetzbar, wie beispielsweise Kopolymere enthaltend 4-[4-[(6-hydroxyhexyl)-oxy]phenyl]azobenzoësäure und 16-Hydroxyhexadecansäure, Kopolymere enthaltend 4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]benzoësäure, 4-[4-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy]phenyl]azobenzoësäure

5 und 16-Hydroxyhexadecansäure oder 12-Hydroxydodecansäure sowie segmentierte Polyurethane enthaltend m-Xylen-Diisocyanat, 3,3'-Dihydroxyazobenzen, Polyethylenglycol oder 1,2-Propandiol. Ferner einsetzbar sind Azoverbindungen enthaltende Polyamide oder Kopolymere aus 4-[4-(chlorocarbonyl)phenyl]-azobenzoylchlorid und α,ω -
10 Bis(aminopropyl)-poly(tetramethylenoxid) sowie Kopolymere aus 4-[4-(Chlorocarbonyl)phenyl]azobenzoylchlorid und Jeffamine ED-600.
Ferner finden Pektine Verwendung, die zusätzlich ummantelt oder in einer Matrix eingebettet werden können, wie beispielsweise Methoxy-Pektin,
amidiertes Pektin, Calciumpektinat, Pektin in Kombination mit
15 Ethylcellulose (Aquacoat, Surelease), Acrylsäureester-Polymeren (Eudragit RS30D, Eudragit NE30D). Ebenso finden Kombinationen von Pektinen mit anderen Ballaststoffen Einsatz. Beispiele für Ballaststoffe sind Guar (Galactomannan) oder Chitosan, wobei die Ballaststoffe selbst wiederum ummantelt oder Bestandteil einer Matrix sein können. Hierbei finden
20 folgende Substanzen Einsatz als Filmbildner: Polymethacrylatlösungen, Kopolymerisate enthaltend Polyurethan und Di-, Oligo- oder Polysaccharide (Galactomannane) sowie Ethylgalactomannane oder Acetylgalactomannane. Ebenso finden Cyanoacrylat, Inulin, Inulin-Suspensionen mit Eudragit-RS, methacryliertes Inulin, Chondroitinsulfat,
25 Chondroitin-Polymeren enthaltend 1,12-Diaminododecan und Dicyclohexylcarbodiimid, amorphe Amylose oder amorphe Amylose zusammen mit anderen filmbildenden Polymeren als Filmbildner Einsatz. Ebenso können Dextrane verwendet werden, die verschiedenartig vernetzt sein können, beispielsweise mit Diisocyanaten, Fettsäureestern,
30 beispielsweise der Laurylsäure, Glutaraldehyd. Auch Konjugate aus Biphenylessigsäure und β -Cyclodextrin, Filme aus β -Cyclodextrinen mit Methacrylsäure-Kopolymeren oder Acrylsäurepolymere mit Disaccharidseitengruppen kommen erfindungsgemäß zum Einsatz.

35 Die Auswahl der Verbindungen sowie deren vielfältige

5 Kombinationsmöglichkeiten ermöglichen eine gezielte Freisetzung des schwammartigen Gebildes im Dickdarm.

Im folgenden wird die Erfindung mit Bezugnahme auf das folgende Beispiel näher erläutert:

10

Herstellung von Alginatschwämmen:

In die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte (Durchmesser 16 mm, Höhe 20 mm) werden jeweils 0,5 ml einer 1%igen Natriumalginatlösung (w/v) pipettiert und mit jeweils 0,5 ml destilliertem Wasser sowie unter intensivem Rühren mit einer 0,2%igen Calciumgluconatlösung (w/v) versetzt. Die so erzeugten Hydrogele werden bei -20 °C über Nacht eingefroren und anschließend bei 0,007 mm Hg (Quecksilbersäule) und -60 °C gefriergetrocknet.

Die gefriergetrockneten Schwämmchen werden aus der Mikrotiterplatte genommen und für 30 Sekunden in 0,1 molarer Salzsäure getaucht. Die Entfernung der Salzsäure erfolgt durch Spülen mit destilliertem Wasser. Die Schwämmchen werden bei 30 °C im Trockenschrank getrocknet und anschließend verpreßt.

25

5 Patentansprüche:

1. Mittel zur oralen Einnahme, enthaltend stabil miteinander vernetzte Uronsäure-haltige Polysaccharide in Form eines schwammartigen Gebildes, das in Wasser und/oder gastrointestinalen Flüssigkeiten schwer löslich bzw. gering resorbierbar ist.
10
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Uronsäure-haltigen Polysaccharide durch ionische Bindungen miteinander vernetzt und zusätzlich durch kovalente Bindungen stabil miteinander quervernetzt sind.
15
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Uronsäure-haltigen Polysaccharide Alginäuren, Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle Uronsäure-haltigen Verbindungen oder deren Salze sind.
20
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als Quervernetzung kovalente Bindungen, vorzugsweise durch mineralhaltige Säuren katalysierte Esterbindungen, enthält.
25
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoffe in/auf das schwammartige Gebilde ein-/aufgebracht sind oder das schwammartige Gebilde umhüllen.
- 30 6. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Polyuronsäure-haltige Polysaccharide
 - a) über ionische Bindungen vernetzt,
 - b) eingefroren,
 - 35 c) gefriergetrocknet,

- 5 d) über kovalente Bindungen stabil quervernetzt und
e) anschließend getrocknet und
f) gegebenenfalls gepreßt
werden.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als lineare Polyuronsäure-haltige Polysaccharide Alginäuren, Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat sowie alle Uronsäure-haltigen Verbindungen oder deren Salze eingesetzt werden.
- 15 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß Alginäuren oder deren Salze in Konzentrationen von 0,3 bis 10 Gew.-% vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1 bis 3 Gew.-% eingesetzt werden.
- 20 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die mineralhaltigen Säuren bevorzugt in einer Konzentration von 0,1 mol/l eingesetzt werden.
- 25 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Mineralsalzlösung Salzsäurelösung verwendet wird.
- 30 11. Verwendung der Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von Mitteln zur Erzeugung eines Sättigungseffekts und/oder zur Verbesserung der Darmtätigkeit.
- 35 12. Verwendung der Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von oral verabreichbaren Arzneimitteln, mit Wirkstoffen beaufschlagten Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln oder Diätnahrungsmitteln.

1/2

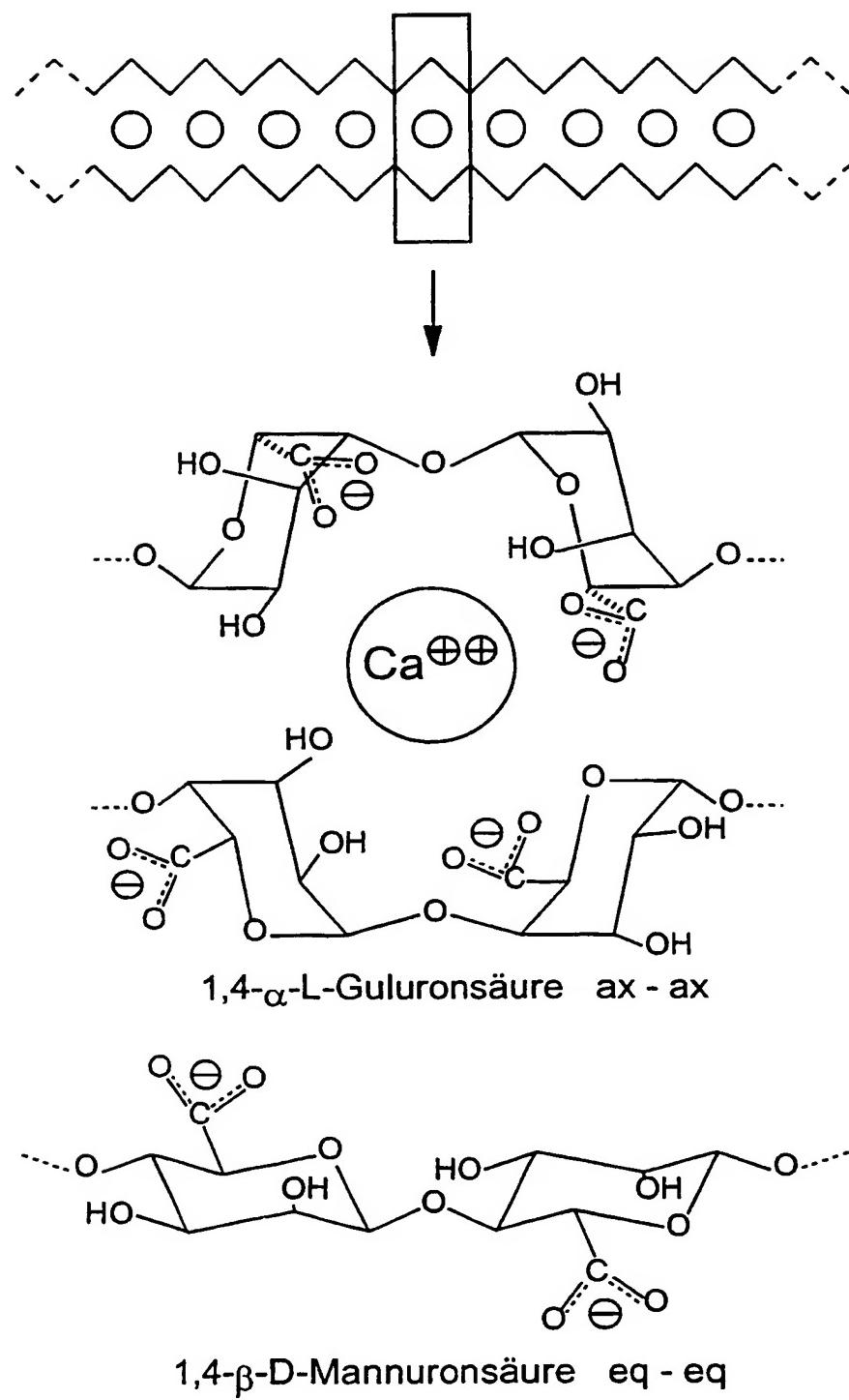


Fig. 1

2/2

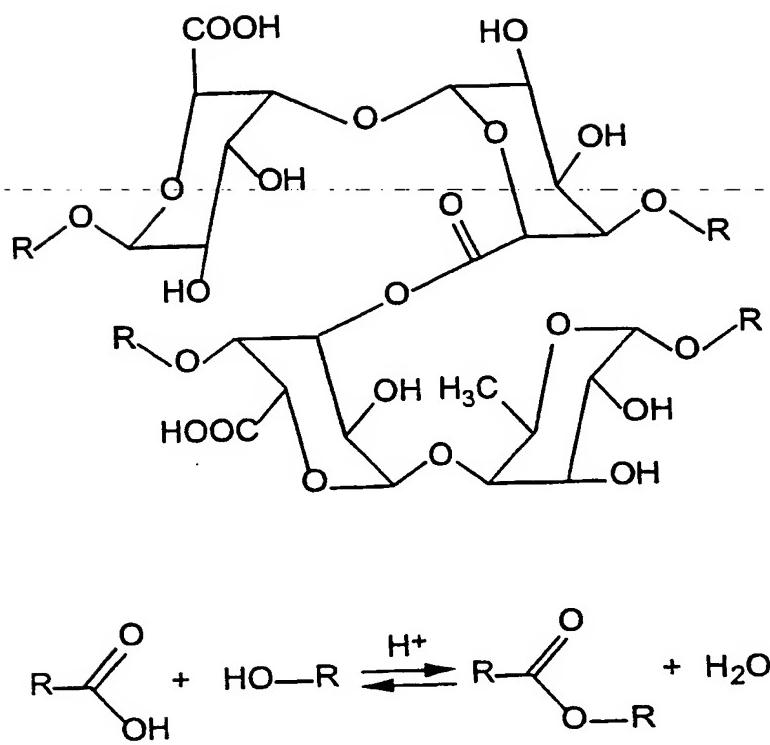


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08646

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A23L1/308 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X A	DE 299 15 668 U (BEISEL GUENTHER) 23 March 2000 (2000-03-23) claims 1-5,10,11,14,15 page 2, line 18-21 page 4, line 20,28 -page 5, line 16 page 10, line 9-12 page 14, line 26-31 page 15, line 11 -page 16, line 15 page 17, line 16-29 ---	1-5,11, 12 6-10
P, X A	DE 299 15 634 U (BEISEL GUENTHER) 25 May 2000 (2000-05-25) page 2, line 5-14 page 6, line 7 -page 7, line 15,31-35 page 8, line 26,27 page 9, line 5-8,15 -page 10, line 9,29-35 page 11, line 31-34 page 13, line 8-21; claims 1-4,8,9,12 ---	1-5,11, 12 1-10 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2001

Date of mailing of the international search report

19/02/2001

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tallgren, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08646

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 792 653 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 3 September 1997 (1997-09-03) claims 1,6-8; example 1 page 2, line 56 -page 3, line 3,7-10 ---	1-3
A	WO 98 23259 A (BEISEL GUENTHER) 4 June 1998 (1998-06-04) claims 1,6,7,9-11,14 page 1, line 6-14 page 5, line 16-19,25-28 page 6, line 11-17 ----	4-12
X	WO 98 23259 A (BEISEL GUENTHER) 4 June 1998 (1998-06-04) claims 1,6,7,9-11,14 page 1, line 6-14 page 5, line 16-19,25-28 page 6, line 11-17 ----	1-3,11, 12
A	SHAPIRO L ET AL: "NOVEL ALGINATE SPONGES FOR CELL CULTUREE AND TRANSPLANTATION" BIOMATERIALS, GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, vol. 18, no. 8, 1 April 1997 (1997-04-01), pages 583-590, XP000686398 ISSN: 0142-9612 cited in the application page 583, paragraphs 1,4 page 585, paragraph 3; table 2 page 584, paragraphs 3,4 ----	4-10
A	SHAPIRO L ET AL: "NOVEL ALGINATE SPONGES FOR CELL CULTUREE AND TRANSPLANTATION" BIOMATERIALS, GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, vol. 18, no. 8, 1 April 1997 (1997-04-01), pages 583-590, XP000686398 ISSN: 0142-9612 cited in the application page 583, paragraphs 1,4 page 585, paragraph 3; table 2 page 584, paragraphs 3,4 ----	6-9
A	EP 0 901 792 A (SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG) 17 March 1999 (1999-03-17) claims 1,8-11; examples 1-4 page 1, line 3-13 ----	1-5
A	EP 0 901 792 A (SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG) 17 March 1999 (1999-03-17) claims 1,8-11; examples 1-4 page 1, line 3-13 ----	1-6,11, 12
A	EP 0 888 776 A (TAKARA SHUZO CO) 7 January 1999 (1999-01-07) claims 1,4,8,17; examples 3,9,32 ----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08646

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 29915668	U	23-03-2000	NONE		
DE 29915634	U	25-05-2000	NONE		
EP 0792653	A	03-09-1997	GB 2310668 A	03-09-1997	
			AU 723924 B	07-09-2000	
			AU 1261097 A	04-09-1997	
			CA 2198569 A	28-08-1997	
			JP 9327507 A	22-12-1997	
			ZA 9701745 A	27-08-1998	
WO 9823259	A	04-06-1998	AU 727639 B	21-12-2000	
			AU 3091997 A	22-06-1998	
			BR 9713303 A	21-03-2000	
			CN 1247467 A	15-03-2000	
			CZ 9901879 A	13-10-1999	
			EP 0948316 A	13-10-1999	
			SI 20007 A	29-02-2000	
			SK 70299 A	18-01-2000	
EP 0901792	A	17-03-1999	DE 19739031 A	11-03-1999	
			AU 709337 B	26-08-1999	
			AU 7864098 A	18-03-1999	
			CA 2245754 A	05-03-1999	
			DE 29723220 U	28-05-1998	
			JP 3045388 B	29-05-2000	
			JP 11139993 A	25-05-1999	
EP 0888776	A	07-01-1999	AU 1735097 A	01-10-1997	
			CA 2248648 A	18-09-1997	
			CN 1213310 A	07-04-1999	
			WO 9733593 A	18-09-1997	
			AU 727370 B	14-12-2000	
			AU 4033097 A	17-04-1998	
			CN 1230165 A	29-09-1999	
			EP 0941981 A	15-09-1999	
			WO 9813328 A	02-04-1998	
			US 6087401 A	11-07-2000	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08646

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A23L1/308 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A23L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X A	DE 299 15 668 U (BEISEL GUENTHER) 23. März 2000 (2000-03-23) Ansprüche 1-5,10,11,14,15 Seite 2, Zeile 18-21 Seite 4, Zeile 20,28 -Seite 5, Zeile 16 Seite 10, Zeile 9-12 Seite 14, Zeile 26-31 Seite 15, Zeile 11 -Seite 16, Zeile 15 Seite 17, Zeile 16-29 ---	1-5,11, 12 6-10 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

8. Februar 2001

19/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tallgren, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08646

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	DE 299 15 634 U (BEISEL GUENTHER) 25. Mai 2000 (2000-05-25) Seite 2, Zeile 5-14 Seite 6, Zeile 7 -Seite 7, Zeile 15,31-35 Seite 8, Zeile 26,27 Seite 9, Zeile 5-8,15 -Seite 10, Zeile 9,29-35 Seite 11, Zeile 31-34 Seite 13, Zeile 8-21; Ansprüche 1-4,8,9,12 ---	1-5,11, 12
A	Seite 13, Zeile 8-21; Ansprüche 1-4,8,9,12	1-10
X	EP 0 792 653 A (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL) 3. September 1997 (1997-09-03) Ansprüche 1,6-8; Beispiel 1	1-3
A	Seite 2, Zeile 56 -Seite 3, Zeile 3,7-10 ---	4-12
X	WO 98 23259 A (BEISEL GUENTHER) 4. Juni 1998 (1998-06-04) Ansprüche 1,6,7,9-11,14 Seite 1, Zeile 6-14 Seite 5, Zeile 16-19,25-28 Seite 6, Zeile 11-17 ---	1-3,11, 12
A	SHAPIRO L ET AL: "NOVEL ALGINATE SPONGES FOR CELL CULTUREE AND TRANSPLANTATION" BIOMATERIALS,GB,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, Bd. 18, Nr. 8, 1. April 1997 (1997-04-01), Seiten 583-590, XP000686398 ISSN: 0142-9612 in der Anmeldung erwähnt Seite 583, Absätze 1,4 Seite 585, Absatz 3; Tabelle 2 Seite 584, Absätze 3,4 ---	4-10
A	EP 0 901 792 A (SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG) 17. März 1999 (1999-03-17) Ansprüche 1,8-11; Beispiele 1-4 Seite 1, Zeile 3-13 ---	1-6,11, 12
A	EP 0 888 776 A (TAKARA SHUZO CO) 7. Januar 1999 (1999-01-07) Ansprüche 1,4,8,17; Beispiele 3,9,32 ---	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08646

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 29915668	U	23-03-2000	KEINE		
DE 29915634	U	25-05-2000	KEINE		
EP 0792653	A	03-09-1997	GB 2310668 A AU 723924 B AU 1261097 A CA 2198569 A JP 9327507 A ZA 9701745 A	03-09-1997 07-09-2000 04-09-1997 28-08-1997 22-12-1997 27-08-1998	
WO 9823259	A	04-06-1998	AU 727639 B AU 3091997 A BR 9713303 A CN 1247467 A CZ 9901879 A EP 0948316 A SI 20007 A SK 70299 A	21-12-2000 22-06-1998 21-03-2000 15-03-2000 13-10-1999 13-10-1999 29-02-2000 18-01-2000	
EP 0901792	A	17-03-1999	DE 19739031 A AU 709337 B AU 7864098 A CA 2245754 A DE 29723220 U JP 3045388 B JP 11139993 A	11-03-1999 26-08-1999 18-03-1999 05-03-1999 28-05-1998 29-05-2000 25-05-1999	
EP 0888776	A	07-01-1999	AU 1735097 A CA 2248648 A CN 1213310 A WO 9733593 A AU 727370 B AU 4033097 A CN 1230165 A EP 0941981 A WO 9813328 A US 6087401 A	01-10-1997 18-09-1997 07-04-1999 18-09-1997 14-12-2000 17-04-1998 29-09-1999 15-09-1999 02-04-1998 11-07-2000	

